Anwendungsmöglichkeiten
elektro-dialytischer Methoden in der Pharmazie

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
verfaßt und der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

vorgelegt
von
Hans-Peter Kraft
aus
Bad Kissingen
1954

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg in der Zeit vom November 1951 bis Mai 1954 ausgeführt.

Die Anregung hierzu erhielt ich von Herrn Privatdozent Dr. H. AUTERHOFF, dem ich für unterstützende Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit zu Dank verpflichtet bin.

Tag der mündl. Prüfung:
27. Juli 1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Inhaltsverzeichnis

I. Die elektrodialytische Gewinnung von Alkaloiden aus Drogen 1

II. Beitrag zur Konstitution der Alkamine von Veratrum album 6

III. Die Elektrodialyse als Hilfsmittel zur Identifizierung von Arzneimitteln 11

IV. Beschreibung der Versuche 17

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0024

I. DIE ELEKTRODIALYTISCHE GEWINNUNG VON ALKALOIDEN AUS DROGEN.

Es ist seit Jahrzehnten gebräuchlich, die Elektrodialyse zur Reinigung der Kolloide von den sie begleitenden Elektrolyten zu verwenden. Zur Gewinnung der Elektrolyte selbst sind elektrodialytische Verfahren nur von wenigen Autoren vorgeschlagen worden **(L. Maricq** u. **Fr. Rochat, E. J. Ginzburg** u. **N. J. Gavrilov, Ss. Ch. Babitsch).** Wir konnten am Beispiel der Veratrin-Darstellung aus Sabadillsamen zeigen, daß die Anwendung der Elektrodialyse zur Gewinnung von Alkaloiden gegenüber den klassischen Extraktionsverfahren unter Umständen Vorteile bringt.[1]) Es sind daraufhin weitere Alkaloiddrogen nach der für das Veratrin beschriebenen Methode elektrodialytisch aufgearbeitet worden; recht günstige Ergebnisse konnten dabei mit **Cort. Chinae, Rad. Ipecacuanhae** und **Rhiz. Veratri albi** erzielt werden. Wir verwendeten zu diesen Versuchen den gleichen Elektrodialysator wie zur Veratrin-Darstellung [1]); ebenso wie früher wurden nicht filtrierte Drogenauszüge elektrodialysiert, sondern Suspensionen der Drogen in verdünnter Essigsäure. Der Kathodenraum wurde durch eine Cellophanmembran abgetrennt, die Kathodenflüssigkeit während der E. D. mit CO_2 gesättigt, anschließend in je nach den Umständen verschiedenen Zeitabständen alkalisiert und mit geeigneten Lösungsmitteln wie Chloroform, Äther u. a. extrahiert.

Ergebnisse mit China-Rinde.

Zunächst sollten zwei Fragen geklärt werden: Einmal interessierte uns die Abhängigkeit der Alkaloid-Ausbeute von der jeweils vorliegenden Alkaloid-Menge, zum anderen untersuchten wir die Zusammensetzung der einzelnen Alkaloid-Fraktionen, um festzustellen, ob eine selektive Anreicherung des einen oder anderen Alkaloids zu erreichen ist. Gerade die China-Droge schien für die letztere Untersuchung geeignet, da Chinin-Salze im Gegensatz zu China-Nebenalkaloidsalzen keine normalen Zersetzungspotentiale haben, sondern erst bei höheren Spannungen zerlegbar sind.[1])

Tabelle 1 zeigt, daß die in den einzelnen Phasen gewonnene Alkaloidmenge bei Bezug auf die eingesetzte Droge rasch absinkt: 15,4% in der ersten, 1,7% in der sechsten Fraktion. Bezieht man die gewonnenen Mengen auf die zu Beginn jeder Einzel-E.D. noch vorliegenden Alkaloide, so ergibt sich kein so krasser Abfall: 15,4% in der ersten, 4,1% in der sechsten Fraktion.

[1]) *H. Auterhoff*, Arzneim.-Forsch. *3*, 530 (1953).

Tabelle 1. **Elektrodialyse-Versuch mit 120g Cort. Chinae succ.,** entspr. 8,52 g Gesamt-Alkaloide.
Spannung 110 Volt, Gesamt-Stromverbrauch 0,95 KWStd.
Die Kathodenflüssigkeit wurde 6mal gewechselt.

Fraktionen:	I	II	III	IV	V	VI	Gesamt
Versuchsdauer in Std.	1	1	2	3	4	5	16
China-Gesamt-Alkaloidmenge in Gramm im Mittelraum des Elektrodialysators beim jeweiligen E.D.-Beginn:	8,52	7,20	6,12	5,19	4,35	3,57	8,52
Aus den Kathodenflüssigkeiten **gewonnene Alkaloid-Mengen in Gramm:**	1,32	1,08	0,94	0,83	0,78	0,72	5,67 (= 66,4 %)
Gewonnene Alkaloid-Menge **pro Stunde in Prozenten:**	**15,4%**	12,6%	5,5%	3,2%	2,3%	**1,7%**	—
Alkaloidmenge pro Stunde in Prozenten, **bezogen auf die zu Beginn jeder Einzel-E.D. vorliegenden Alkaloide:**	**15,4%**	15,0%	7,6%	5,3%	4,5%	**4,1%**	—

Zur Beantwortung der Frage, ob während des Versuches Verschiebungen in der Zusammensetzung des Alkaloidgemisches auftreten, wurden verschiedene analytische Methoden geprüft, die es gestatten, die einzelnen China-Alkaloide getrennt zu erfassen. Am geeignetsten erwies sich die international verwendete „Standard-Methode" von **J. Lebrun, M. Warlet** und **G. Schicharevitsch**[2]), nach der Chinin und Cinchonidin als Tartrate gefällt und anschließend polarimetriert werden. Der Gehalt an Nebenalkaloiden ergibt sich als Differenz.

Tabelle 2 zeigt, daß Chinin sich schwerer abscheiden läßt als die Nebenalkaloide; dies steht mit den ermittelten Zersetzungsspannungen im Einklang. Der prozentuale Gehalt an Chinin steigt im Verlauf der E.D. wohl langsam an (8,75 bis 10,9%), ist jedoch auch in der dritten Fraktion immer noch niedriger als in der Droge (14,7%). Der Cinchonidin-Gehalt verändert sich praktisch nicht, während die übrigen Nebenalkaloide um ein geringes angereichert werden.

[2]) *J. Lebrun, M. Warlet* und *G. Schicharevitsch*, De Belgische Chemische Industrie, Juli 1950.

Tabelle 2. **Die Zusammensetzung der Alkaloid-Fraktionen** im Elektrodialyse-Versuch mit 200g Cort. Chinae **succ.**
Prozentangaben beziehen sich auf die **jeweils** vorliegende Gesamtalkaloid-Menge.

Fraktionen:	Droge		I		II		III		Gesamt	
Kilowatt-Stunden:	—		0,6		1,2		0,8		2,6	
Gesamtalkaloide in g:	15,0	100%	2,51	100%	5,12	100%	1.30	100%	8,93	100% (=59,5%)
Chinin in g:	2,20	14,7%	0,22	8,75%	0,50	9,8%	0,14	10,9%	0,85	9,67%
Cinchonidin in g:	2,92	19,5%	0,51	20,3%	1,02	19,8%	0.26	19,7%	1,78	20,0%
Weitere Nebenalkaloide in g:	9,88	65,8%	1.78	70,95%	3,60	70,4%	0,90	69,4%	6,28	70,33%

Tabelle 3 zeigt, daß die untersuchte **Ledgeriana-Droge*)** im E.D.-Versuch absolut und relativ höhere Ausbeuten an Gesamt-Alkaloiden und an Chinin lieferte.

Tabelle 3. **Die Zusammensetzung der Alkaloid-Fraktionen** im Elektrodialyse-Versuch mit 200 g Cort. Chinae **Ledgerianae.** —
Prozentangaben beziehen sich auf die **jeweils** vorliegende Gesamtalkaloid-Menge.

Fraktionen:	Droge		I		II		III		Gesamt	
Kilowatt-Stunden:	—		1,8		1,8		1,8		5,4	
Gesamtalkaloide in g:	16,27	100%	7,13	100%	4,09	100%	2,22	100%	13,44	100% (=82,6%)
Chinin in g:	11,12	68,3%	4,64	65,1%	2,71	66,3%	1,51	67,8%	8,86	65,9%
Cinchonidin in g:	0,06	0,4%	—	—	—	—	—	—	—	—
Weitere Nebenalkaloide in g:	5,09	31,3%	2,49	34,9%	1,38	33,7%	0,71	32,2%	4,58	34,1%

*) Für die Überlassung einer Probe dieser sog. „China-Fabrik-Rinde" danken wir der Firma *C. H. Boehringer* und Söhne, Mannheim.

Das gewonnene Alkaloidgemisch enthielt auch hier weniger Chinin als die Droge; der Chininanteil in den Gesamtalkaloiden sank jedoch nur von 68,3% auf 65,9% ab, während bei der Succirubra-Droge der Abfall ein Drittel betrug (von 14,7% auf 9,67%). Die Ledgeriana-Droge enthält weniger Farbstoffe als die Succirubra-Droge und ist auch deshalb zur elektrodialytischen Alkaloidgewinnung geeigneter.

Ergebnisse mit der Ipecacuanha-Wurzel (Tabelle 4).

Die Gesamtalkaloide können elektrodialytisch mit nahezu 100%iger Ausbeute gewonnen werden. Eine wesentliche Anreicherung des einen oder anderen Einzelalkaloides ist hier noch weniger möglich als bei den China-Alkaloiden.

Die analytischen Bestimmungen wurden, um Emetin und das phenolische Cephaelin getrennt zu erfassen, nach der Internationalen Pharmakopoe durchgeführt; Psychotrin, Ipecamin und Hydroipecamin kommen in der Droge in sehr geringer Menge vor und spielen praktisch bei unserer Fragestellung keine Rolle.

Tabelle 4. **Elektrodialyse-Versuch mit 150 g Rad. Ipecacuanhae,** entspr. 2,41 % Gesamtalkaloide, davon 1,02 % Nichtphenole*. Die Prozentangaben beziehen sich auf die **jeweils** vorliegende Gesamtalkaloid-Menge.

Fraktionen:	Droge		I		II		III		Gesamt	
Kilowatt-Stunden:	—		0,7		1,4		1,4		3,5	
Gesamtalkaloide in g:	3,61	100%	1,17	100%	1,98	100%	0,36	100%	3,51 (=97,1%)	100%
Nichtphenolische Alkaloide in g:	1,53	42,3%	0,51	43,6%	0,84	42,4%	0,14	38,3%	1,49	42,45%

Ergebnisse mit Veratrum album.

Die Gewinnung der Nieswurz-Gesamtalkaloide auf einfachem Extraktions- und Ausschüttelungswege ist recht zeitraubend und umständlich, da meist Emulsionsbildung die Trennung der Phasen erschwert. Die erzielten Ausbeuten sind von der Natur des zur Extraktion verwendeten Lösungsmittels stark abhängig. Pharmakologisch wirksame Gesamtalkaloid-Zubereitungen werden nach Literatur-

*) Die verwendete Ipecacuanha-Droge entsprach nicht den Anforderungen der P. I., die mindestens 2,0% Gesamtalkaloide und davon nicht weniger als 60% Nichtphenole fordert.

angaben zumeist durch selektive Extraktion mit einer Reihe von verschiedenen Lösungsmitteln hergestellt. Ein Patent der **Riker** Laboratories (USA) nennt z. B. neun hintereinander zu verwendende Lösungsmittel[3]).

Auf elektrodialytischem Wege lassen sich die Veratrum-Gesamtalkaloide ohne Schwierigkeiten mit befriedigenden Ausbeuten gewinnen. Das Ergebnis eines Versuchsbeispiels ist in der **Tabelle 5** wiedergegeben.

Tabelle 5. **Elektrodialyse-Versuch mit 1,5 kg Rhiz. Veratrum alb.,** entspr. 16,5 g Gesamtalkaloide, gravimetr. ermittelt. **Spannung:** 110 Volt.

Fraktion	Zeit in Stunden	Stromstärke in Ampere	KWh	Ammoniakalisch mit Äther extrahierte Alkaloide in g
I	16,5	0,5 —1,7	2,6	2,87
II	14	0,25—1,9	2,0	2,84
III	17	0,55—2,0	2,4	1,99
IV	15,5	0,5 —2,1	2,9	1,95
V	33	0,3 —1,9	4,0	1,64
VI	44.5	0,25—0,75	3,4	0,78
VII	27,5	0,35—0,7	1,7	0,57
VIII	50	0,5 —0,65	3,1	0,54
Summe	218		22,1	a) 13,18 (= 79,9%)
	Durch anschließende Chloroformextraktion wurden zusätzlich gewonnen:			b) 1,04 (= 6,3%)
				Sa. 14,22 (= 86,2%)

In ähnlicher Weise lassen sich Veratrum-Alkaloide bequem auch so gewinnen, daß man mit Ammoniak befeuchtete Droge erschöpfend mit Chloroform extrahiert, das Chloroform abdestilliert und den braunen Rückstand elektrodialytisch reinigt. Für die E. D. benötigt man unter diesen Umständen nur wenig Zeit, die Alkaloid-Ausbeuten liegen aber niedriger als im Versuch, der in Tabelle 5 dargestellt ist.

Die handelsüblichen Veratrum-Gesamtalkaloid-Zubereitungen, die als Antihypertonica medizinische Verwendung finden, stellen meist Anreicherungen der Esteralkaloide dar. Der Unterschied zweier handelsüblicher Präparate zu elektrodialytisch gewonnenen Alkaloidgemischen geht aus der Gegenüberstellung der optischen Drehungen und UV-Absorptionen in **Tabelle 6** hervor.

[3]) *Riker*, Laboratories, Inc., USA. Ref. Chem. Zbl. 1954, 2446.

Tabelle 6. Vergleich der elektrodialytisch gewonnenen Gesamtalkaloide aus Veratrum album mit VERABORE (S. B. Penick & Co.) u. ELEBLAN (Medea).

Präparat	$(\alpha_D^{+15^0})$ 0,5%ige Lsg. in Äthanol	UV-Absorptions-Maxima (berechn. auf das mittlere M. G. 600)	
I.) E. D., Zubereitg. aus der Droge (Tab. 5) a) Extr. NH_3/Aether	-10^0	255 mμ (log ε = 3,1);	287 mμ (log ε = 2,7)
b) anschließende Chlf.-Extr.	-8^0	245 mμ (log ε = 3,35);	—
II.) Chlf.-Extr. durch E. D. gereinigt; extr. NH_3/Chlf.	-12^0	255 mμ (log ε = 3,1);	300 mμ (log ε = 4,2)
III.) VERABORE* (Penick) herg. aus Ver. virid.	-33^0	245 mμ (log ε = 3,48);	—
IV.) ELEBLAN* (Medea Barcelona) herg. aus Ver. alb.)	—	250 mμ (log ε = 4,0);	287 mμ (log ε = 2,7)

*) Handelsübliche Trockenampullen wurden ammoniakalisch mit Chloroform ausgeschüttelt und der Rückstand in Aethanol gelöst.

Zusammenfassung.

Am Beispiel von Cortex Chinae succirubr., Cortex Chinae Ledgerian., Radix Ipecacuanhae und Rhizoma Veratri albi wurde gezeigt, daß die präparative Alkaloid-Darstellung aus Drogen mit Hilfe elektrodialytischer Methoden einfach und im Laboratoriumsmaßstab mit befriedigenden Ausbeuten durchführbar ist. Die gewonnenen Gesamtalkaloide sind nur wenig verunreinigt. Eine wesentliche Anreicherung bzw. Gewinnung eines Einzelalkaloides aus dem Alkaloidgemisch der Droge ließ sich elektrodialytisch dagegen nicht erreichen. Es konnten nur relativ geringfügige Verschiebungen in der Zusammensetzung der Alkaloidgemische festgestellt werden.

II. BEITRAG ZUR KONSTITUTION DER ALKAMINE VON VERATRUM ALBUM.

Veratrum album enthält ein kompliziertes Gemisch verschiedenartiger Alkaloide, die sich nach unserer jetzigen Kenntnis in 4 Grundtypen einteilen lassen. Die

Gewinnung einheitlicher Veratrum-Alkaloide ist schwierig, da in der Droge eine große Anzahl Alkaloide mit verschiedensten chemischen und physikalischen Eigenschaften vorkommen, wie aus Tabelle 7 ersichtlich.

Tabelle 7. Zusammenstellung der bisher bekannten Alkaloide von Veratrum album.

Glukoalkaloide:	Pseudojervin
	Veratrosin
Sekundäre Amine:	Jervin
(Aglukone)	Veratramin
Tertiäre Amine:	Rubijervin
	Isojervin
	Veratrobasin
	Geralbin
Esteralkaloide:	
a) Germin-Ester	Germerin
	Protoveratridin
b) Protoverin-Ester	Protoveratrin A
	Protoveratrin B
c) Ester anderer Alkamine	Veralbidin (Stoll, A. 1952)
	Veratroyl-Zygadenin

Für die Zusammensetzung gibt **W. Poethke**[4]) folgende Werte an:

Protoveratrin	13 %
Germerin	8,3 %
Germerin + Rubijervin	6,6 %
Jervin	3,3 %
Amorphe Alkaloide	68,5 %

Die amorphen Alkaloide geben nach **Poethke** beim Verseifen 40 % Germin.

Die aus Veratrum **viride** isolierten Germin-Ester

Germidin
Isogermidin
Germbudin
Germitrin
Neogermitrin

sind bisher in Veratrum **album** noch nicht nachgewiesen worden. Umgekehrt sind Germerin und Protoveratridin erstmalig in Veratrum viride festgestellt worden.

---

[4]) *Poethke, W.* Arch. Pharmaz. *275*, 357 (1937).

Die Tatsache, daß aus den amorphen Alkaloiden von Veratrum album nach der Verseifung 40 % Germin entsteht, läßt aber annehmen, daß wenigstens einige dieser Germin-Ester auch hier vorkommen.

Wir versuchten das elektrodialytisch gewonnene Alkaloid-Gemisch dadurch zu charakterisieren, daß wir zuerst durch Verseifung die Alkamine darstellten und das Alkamin-Gemisch dann trennten.

Die isomeren Veratrumalkamine: Germin, Isogermin und Pseudogermin ähneln chemisch-konstitutiv nach allem, was bisher darüber bekannt wurde, weitgehend den entsprechenden Veratrinalkaminen: Veracevin, Cevagenin und α-Cevin. Um dies zu erhärten, haben wir unsere an den Veratrinalkaminen geübten Methoden auf die Veratrumalkamine übertragen und insbesondere untersucht, ob die für das Cevagenin bewiesene α-Ketolstruktur auch im Isogermin vorliegt.

Als Ausgangsstoff zur Germin-Alkamin-Darstellung diente die auf elektrodialytischem Wege aus Veratrum album gewonnene Gesamtalkaloidzubereitung. Durch Behandlung mit Äthanol und anschließend mit Benzol wurden wesentliche Mengen von Jervin und Protoveratrin entfernt. Das zurückbleibende amorphe Alkaloidgemisch hydrolysierten wir nach Vorschrift der Cevagenindarstellung[5]).

Die Hauptmenge der Alkamine wurde nach der Verseifung aus natronalkalischer Lösung mit Chloroform extrahiert, wobei nach starkem Konzentrieren Kristalle anfielen, die unscharf bei 220 — 250° schmolzen und bereits die für Isogermin erwartete positive Triphenyltetrazoliumchlorid-Reaktion gaben. Durch Auswaschen mit warmem Essigester wurde Germin gewonnen, das bei 222° (Kofler) schmolz und TTC erst nach längerem Stehen in geringem Maße reduzierte. Die Reinigung des in Essigester nicht in Lösung gegangenen Isogermins erfolgte durch Kristallisation aus Äthanol-Essigester-Äther-Gemisch.

Als wir zur Darstellung von Isogermin anders zusammengesetzte rohere Gesamtalkaloidzubereitungen benutzten oder geringere Mengen einsetzten, erwies sich die Trennung mit Essigester als ungünstig. Man konnte dann das Germin durch fraktionierte Kristallisation aus Chloroform abscheiden. Isogermin wurde aus den Chloroformmutterlaugen in roher Form gewonnen und aus Äthanol umkristallisiert.

Isogermin gab bei der Umsetzung mit TTC das dem Dehydro-Cevagenin[6]) analoge Dehydro-Isogermin. Aus Äther mehrfach umkristallisiert und bei 110° getrocknet, schmolz es bei 175° (Kofler). Der Mischschmelzpunkt mit Dehydro-Cevagenin lag bei etwa 160°. Der Drehwert einer 0,31%igen äthanolischen Lösung im 1-dm-Rohr wurde bei + 10° zu $[\alpha]_D^{+10}$ = —16° bestimmt. Die UV-Absorptionskurve des Dehydro-Isogermins glich weitgehend der des Dehydro-Cevagenins; das Absorptionsmaximum lag bei 270 mμ, jedoch mit $\log_{max}\ \varepsilon$ = 3,70 etwas niedriger. Dehydro-Isogermin wird mit Eisen-3-chlorid schwarz und ist somit genau wie Dehydro-Cevagenin ein „Diosphenol". Setzt man Isogermin mit

[5]) *H. Auterhoff*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *286/58*, 69 (1953).
[6]) *H. Auterhoff*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch.-pharmaz. Ges. *286/58*, 319 (1953).

Phenylhydrazin um, so entsteht ein Osazon, dessen Zersetzungspunkt im Lindström-Apparat zu etwa 290° bestimmt wurde. Daraus ist zu schließen, daß Isogermin wie Cevagenin ein α-Ketol darstellt. Die beschriebenen Umsetzungen sind in Abbildung 1 formuliert.

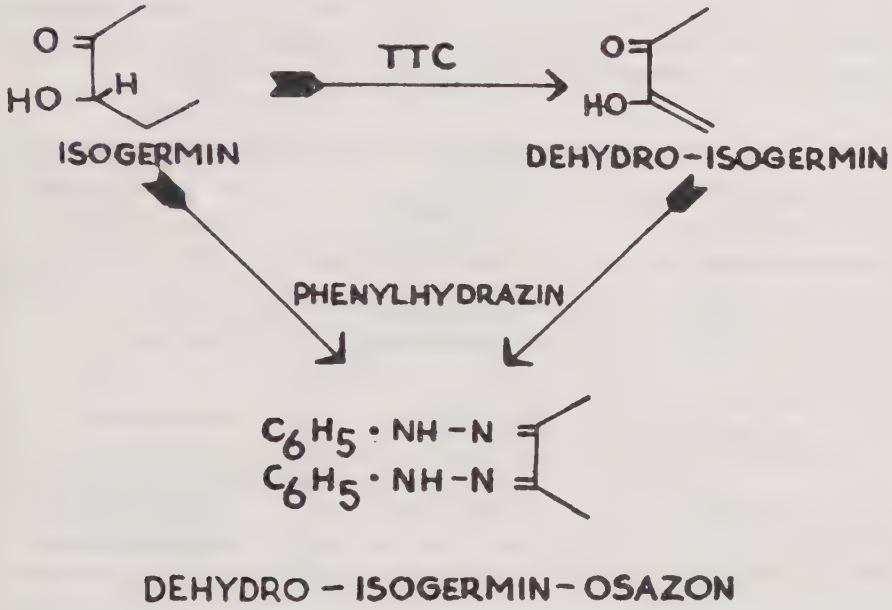


Abbildung 1: Teilformel des Isogermins und seiner Derivate

Das dem α-Cevin entsprechende Pseudogermin stellten wir aus Germin-Isogermin-Gemischen durch Umsetzung mit 20%iger äthanolischer Kalilauge her. Während **S. W. Pelletier und W. A. Jacobs**[7]), die Pseudogermin als erste darstellten, die Umsetzung relativ schonend durch 30minütiges Erwärmen auf 60° durchführten, haben wir auf Grund unserer Erfahrungen bei der Herstellung von α-Cevin den Ansatz einige Stunden auf dem Wasserbade gekocht; denn bei der schonenden Behandlung nach Pelletier-Jacobs wird nicht alles Germin umgelagert, so daß eine nicht ganz leicht durchzuführende Trennung des Germins von Pseudogermin durch fraktionierte Kristallisation erforderlich wird. Unter energischeren Bedingungen wird alles Germin umgelagert. Allerdings entstehen dabei zum Teil Zersetzungsprodukte, die aber durch Aluminiumoxyd-Chromatographie ohne Schwierigkeit abgetrennt werden können. Aus wenig Äther umkristalli-

[7]) *S. W. Pelletier* und *W. A. Jacobs*, J. Amer. chem. Soc. 75, 3248 (1953).

siert, schmilzt das so gewonnene Pseudogermin bei 170° (Kofler). Die spezifische Drehung ergab den Wert $[\alpha]_D^{+10} = +9{,}7°$ (1,025 g in 100 ccm Feinsprit, 1-dm-Rohr). Wir fanden, daß Pseudogermin relativ gut zur Kristallisation zu bringen ist, wenn man es in Äther löst, Petroläther hinzugibt und dann langsam eindunstet. Beim Erkalten scheidet sich das Pseudogermin ab.

In Tabelle 8 sind die Sabadilla- und Veratrum-Alkamine einander gegenübergestellt, und es wird gezeigt, welche einander entsprechen. Daraus ist ferner zu ersehen, daß es ratsam wäre, die Nomenklatur zu vereinheitlichen.

Tabelle 8. Die Alkamine von Schoenocaulon officinale und Veratrum album.

Genuine Form	α-Ketol-Form (TTO positiv)	Stabile Form
Veracevin = = γ—Cevin	Cevagenin = = Isocevin = = Isoveracevin	α—Cevin = = Cevin
Germin = = α—Germin	Isogermin	Pseudogermin
Protoverin	Isoprotoverin	Pseudoprotoverin (noch nicht kristallin dargestellt).

Von **S. W. Pelletier und W. A. Jacobs**[7]) war der Beweis erbracht worden, daß entgegen früheren Ansichten nicht Cevagenin, sondern Veracevin die genuine Form in der Sabadilla-Alkamin-Reihe darstellt. Dagegen bestehen seit jeher keine Zweifel, daß **Germin** das genuine Alkamin der Germin-Ester ist.

Die Konstitution des Gesamt-Ringsystems der Alkamine der Germin-Reihe ist noch nicht völlig aufgeklärt. Wie wir nach Abschluß unserer Arbeiten erfahren haben, geben **D. H. R. Barton, O. Jeger, V. Prelog** und **R. B. Woodward**[8]) auf Grund einer größeren Anzahl unveröffentlichter, in Vorbereitung bzw. in Druck befindlicher Arbeiten die in Abb. 2 zusammengestellten Formelvorschläge für die Alkamine der Cevin-Reihe an. Nach diesen sollen die Germin-Alkamine mit den eben erwähnten in der Konstitution der Ringe A und B übereinstimmen und sich lediglich in der Lage einer oder mehrerer Hydroxylgruppen im Ringsystem C-D-E-F unterscheiden, wobei angenommen wird, daß die C.14-Hydroxylgruppe des Veracevins im Germin nicht vorhanden ist. Die Analogie in den

[8]) *D. H. R. Barton, O. Jeger, V. Prelog* und *R. B. Woodward*, Experientia *10*, 81 (1954).

Ringen A und B zwischen den Sabadilla-Alkaminen und den Alkaminen von Veratrum album stimmt mit den von uns erzielten Ergebnissen überein.

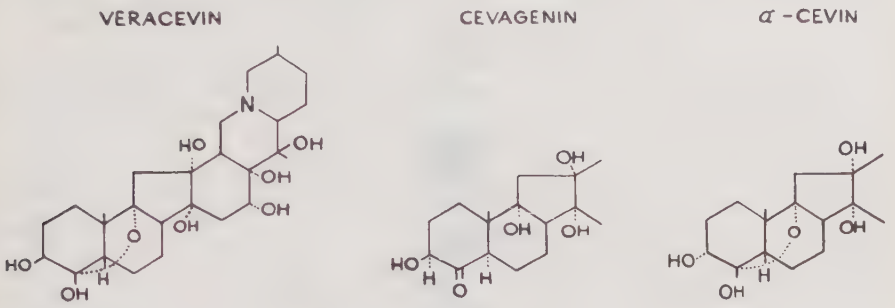


Abbildung 2: Formelvorschläge für die Sabadilla-Alkamine von **D. H. R. Barton, O. Jeger, V. Prelog** und **R. B. Woodward.**

III. DIE ELEKTRODIALYSE ALS HILFSMITTEL ZUR IDENTIFIZIERUNG VON ARZNEIMITTELN.

Die Isolierung und Identifizierung von Arzneistoffen in Arzneizubereitungen nach dem **Stas-Otto**-Analysengang bereitet häufig Schwierigkeiten, da mit Ausschüttelungsverfahren allein nicht immer eine vollständige Trennung des nachzuweisenden Wirkstoffes von seiner Trägersubstanz durchzuführen ist. Besonders schwierig ist die Isolierung aus wasserlöslichen Suppositorienmassen (z. B. Postonal). Dies veranlaßte uns zur Prüfung der Frage, ob die elektrodialytische Methode, die sich bei der präparativen Darstellung von Alkaloiden aus Drogen bewährte, in der Arzneimittel-Analyse Vorteile bietet. Zunächst verwendeten wir in Analogie zu präparativen Versuchen eine Apparatur, die aus 3 Räumen — Kathoden-, Mittel- und Anodenraum — bestand. Diese Versuchsanordnung erwies sich aber für den Nachweis der in Arzneimitteln vorkommenden geringen Wirkstoffmengen als zu umfangreich und umständlich. Deshalb wurde weiterhin mit einem Elektrodialysator gearbeitet, der aus nur 2 Räumen, einem Anoden- und Kathodenraum, besteht (Abb. 3). Die zu analysierende Substanz wird zur Elektrodialyse in der Anoden- oder Kathodenflüssigkeit suspendiert. Als Anode dient ein Platinblech, als Kathode eine um ein Kühlrohr gewickelte Kupferspirale. Als Membranen eignen sich gut Cellophan-Dialysierschläuche.

Zunächst elektrodialysierten wir mit dieser Versuchsanordnung eine Reihe therapeutisch verwendeter Reinalkaloide. Nachdem sich die Methode hierbei

als brauchbar erwiesen hatte, wurden Arzneizubereitungen wie Tabletten und Suppositorien eingesetzt, letztere sowohl aus hydrophiler Postonal- wie auch lipophiler **Imhausen**-Grundmasse. In allen Fällen konnten die Alkaloide im

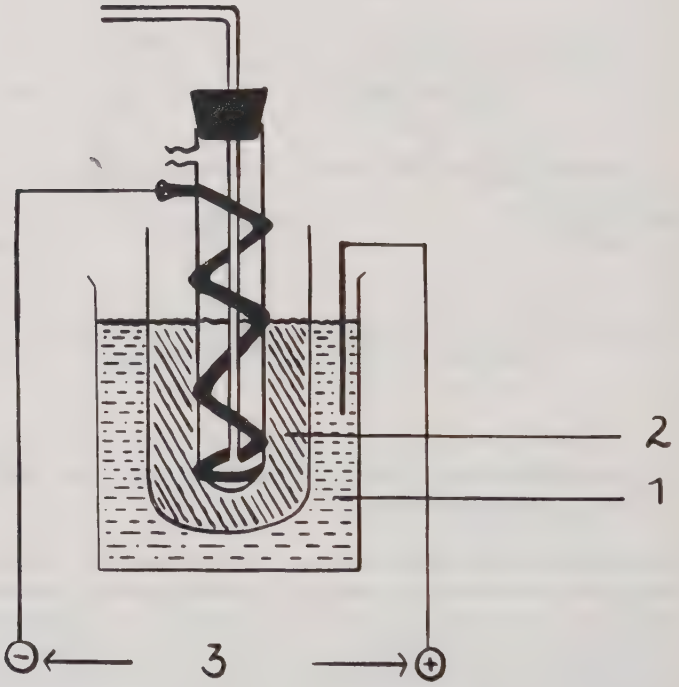


Abbildung 3: Elektrodialysator für die Arzneimittel-Analyse.

1) Anodenraum
2) Kathodenraum
3) Gleichstromnetz

Kathodenraum bequem nachgewiesen werden. Anschließend wurden Arzneistoffe verschiedener chemischer Konstitution hinsichtlich ihres Verhaltens zwischen den Elektroden untersucht. Aus der Tabelle 9 ist das Verhalten der überprüften Arzneistoffe zu ersehen.

Tab. 9: **Das Verhalten von Arzneistoffen bei der Elektrodialyse.**

1%ige Weinsäure, 50—70 Volt, 1 Amp., 30 Min.

+++ gute Wanderung
++
+ schlechte Wanderung

	Wanderung		Bemerkungen
	zur Kathode	zur Anode	
Säuren:			
Salicylsäure	———	+++	Zersetzt sich teilweise an der Anode unter Gelbfärbung.
Benzoesäure	———	+++	
Acetylsalicylsäure	———	+++	Wie Salicylsäure.
Salipyrin	———	++	Im **Anoden**raum können sowohl Salicylsäure wie auch Antipyrin nachgewiesen werden.
Barbiturate:			
Veronal	———	+++	Die Ausbeuten nehmen bei gleichen Versuchsmengen in der Reihenfolge vom Veronal zum Evipan hin ab.
Luminal	———	+++	
Phanodorm	———	++	Gut nachweisbare Mengen:
Evipan	———	++	Veronal: 5 mg | in 2 g Träger- Luminal: 15 mg | substanz.
Sulfonamide:			
Sulfathiazol	———	———	Sulfonamide wandern unter diesen Bedingungen nicht. Im Kathoden-Raum bleiben sie unverändert; im **Anoden**-Raum werden sie unter Gelbfärbung teilweise zersetzt.
Sulfapyridin	———	———	
Sulfanilamid	———	———	
Sulfapyrimidin	———	———	
Sulfacetamid	———	———	
Alkaloide:			
Purinderivate:			
Coffein	+++	———	Von den Purinen wandert Coffein am schnellsten, Theophyllin am schwersten. Gut nachweisbar sind noch 20 mg Coffein in 2 g Arzneizubereitung.
Theobromin	++	———	
Theophyllin	+	———	

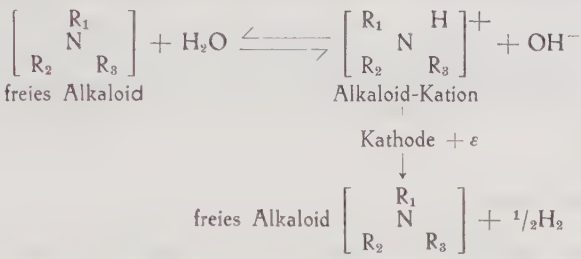
	Wanderung zur Kathode	Wanderung zur Anode	Bemerkungen
China-Alkaloide			China-Alkaloide wandern schnell und lassen sich gut nachweisen. Bei Chinin tritt Rotfärbung des Kathodenraumes auf. Gut nachweisbar sind 5 mg Chinin in 2 g Zubereitung.
Chinidin	+++	———	
Chinin	+++	———	
Cinchonidin	+++	———	
Cinchonin	+++	———	
Opium-Alkaloide			
Morphin	+++	———	Morphin und Codein wandern am besten.
Codein	+++	———	
Dionin	+++	———	Gut nachweisbar sind noch:
Papaverin	+++	———	10 mg Morphin } in 2 g
Narcotin	+++	———	10 mg Codein } Zubereitung
Atropin	+++	———	
Alkaloidähnliche Stoffe:			
Antipyrin	+++	———	Gut nachweisbar sind noch: 20 mg Antipyrin oder Pyramidon in 2 g Zubereitung.
Pyramidon	+++	———	
Novocain	+++	———	
Anaesthesin	+++	———	
Nicotylamid	++	———	Wandern nicht so gut.
Coramin	++	———	
Hexamethylentetramin	+++	———	Wandert schnell. Gut nachweisbar: 20 mg in 2 g Zubereitung.
Antihistamine:			
Diphenhydramin	+++	———	Antihistamine wandern schnell und unzersetzt. Beim Dimenhydrinat läßt sich das 8-Chlortheophyllin abtrennen.
Neo-Bridal	+++	———	
Dimenhydrinat: (Diphenhydramin + 8-Chlortheophyllin)	+++	———	
Verschiedene Arzneimittel:			**Die Ergebnisse waren negativ!**
Phenazetin	———	———	Bei diesen Stoffen konnte weder eine Wanderung zur Kathode noch zur Anode beobachtet werden. Azetanilid und Phenazetin werden anodisch zersetzt. Vom Phenazetin wanderten bei Einsatz großer Mengen (über 0,3 g) nur Spuren zur Kathode.
Azetanilid	———	———	
Adalin	———	———	
Abasin	———	———	
Bromural	———	———	

Die überprüften Arzneistoffe sind ihrer chemischen Natur nach:

a) organische Basen,
b) organische Säuren,
c) Ampholyte,
d) indifferente Neutralstoffe.

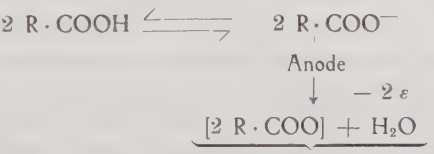
Organische Basen liegen in wässriger Lösung teils in undissoziierter, teils in dissoziierter Form vor. Die Kationen wandern bei der Elektrodialyse zur Kathode, wo sie nach Entladung wieder in freie Basen übergehen. Durch Wanderung der Kationen aus dem Anoden- in den Kathodenraum wird das Gleichgewicht zwischen dissoziierter und undissoziierter Form im Anodenraum gestört. Auf Grund der Massenwirkung bilden sich ständig Ionen nach, die ihrerseits wieder in den Kathodenraum wandern (Abbildung 4).

Abbildung 4: Vorgänge bei der Elektrodialyse einer organischen Base.



Organische Säuren verhalten sich analog; die Anionen wandern zur Anode und werden unter Abgabe eines Elektrons neutralisiert. Die ionogene Form wird ständig aus dem System gezogen und aus der nichtdissoziierten nachgebildet (Abbildung 5). Zu Sekundärreaktionen, wie Zusammenlagerungen zweier Anionen, Oxydationen oder **Kolbe**'sche Umsetzungen kommt es unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht oder nur in so geringem Maße, daß die Identifizierung der Säuren nicht wesentlich gestört wird.

Abbildung 5: Vorgänge bei der Elektrodialyse einer organischen Säure.



Ampholyte, die wie z. B. die Sulfonamide elektropositive und elektronegative Gruppen besitzen, wandern weder zur Kathode noch zur Anode.

Auch die **indifferenten Neutralstoffe,** die am Schluß der Tab. 9 zusammengefaßt sind, besitzen nicht die Fähigkeit zur Ionenbildung und können deshalb ebenfalls zu keiner der Elektroden wandern.

Denn für die Wanderung zu den Elektroden ist ein eindeutig elektropositiver oder elektronegativer Charakter der Verbindung erforderlich.

Nach Versuchen mit Einzelsubstanzen elektrodialysierten wir Arzneimittel**kombinationen,** wie sie in der Praxis in Tabletten und Suppositorien vorkommen. Auch hier gelingt es, elektrodialytisch die basischen von den sauren Bestandteilen zu trennen, z. B. kann Veramon in Diaethylbarbitursäure und Aminophenazon oder Purin-Salicylat-Verbindungen in Purinderivat und Salicylsäure zerlegt werden. Beim Dimenhydrinat gelingt die Abtrennung des Diphenhydramins vom 8-Chlortheophyllin. Nicht vorherzusehen war das Verhalten des **Salipyrins.** Wir erwarteten eine elektrodialytische Zerlegung in Antipyrin und Salicylsäure. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen wanderte Salipyrin aber zu einem beträchtlichen Teil unzerlegt aus dem Kathodenraum zur Anode, wo beide Teilkomponenten nachgewiesen werden konnten. Setzte man Salipyrin im Anodenraum ein, so konnte keine Wanderung festgestellt werden.

Experimentelle Hinweise:

Als **Lösungsmittel** wurde zunächst wie bei unseren präparativen Elektrodialyse-Versuchen 5%ige Essigsäure verwendet, jedoch mußten wir auf 1 % heruntergehen. Im Hinblick auf die anschließenden Ausschüttelungsoperationen ist die Verwendung einer 1%igen Weinsäure noch günstiger. Versuche mit verdünnter Natronlauge zeigten, daß hierbei Quellung der Membran eintritt. Auch verdünnte Ammoniaklösung bot keine Vorteile.

Die Elektroden wurden über einen Schiebewiderstand und ein Volt-Amperemeter direkt an ein **110 Volt Gleichstromnetz** angeschlossen. Die Stromstärke wurde auf 1 Ampere eingestellt; die verwendete Spannung betrug bei Pulvern und Tabletten 50—60 Volt, bei Suppositorien 70—100 Volt. Gegen Ende der Elektrodialyse fiel die Spannung meist ab.

Die **Temperatur** konnte durch Kühlung des Kathodenraumes und Einstellen der gesamten Apparatur in Eiswasser stets unter 40° gehalten werden.

Beim Ausschütteln des Elektrodialysats mit organischen Lösungsmitteln erwies es sich als günstig, die vereinigten organischen Phasen vor dem Trocknen und Eindunsten mit wenig destilliertem Wasser auszuschütteln, um dadurch die organische Phase von Weinsäurespuren zu trennen; diese Manipulation darf im übrigen auch beim gewöhnlichen **Stas-Otto**-Gang nicht vergessen werden. Bei der Analyse von **Postonal-Suppositorien** ist die Reinigung der Ätherphase

durch einmaliges Ausschütteln mit Wasser besonders wichtig, da kleine Postonalmengen die Identifizierung der Arzneistoffe erheblich stören können. Postonal gibt mit Alkaloid-Fällungsreagenzien Niederschläge, so daß in diesem Falle eine positive Reaktion der Kathodenraumflüssigkeit als solcher für Alkaloide nicht beweisend ist. Alkaloid-Farbreaktionen gibt Postonal aber nicht.

Eine **Versuchsdauer** von 30 Min. reicht im allgemeinen für die qualitative Arzneimittelanalyse aus. Bei einigen Substanzen ließ sich bei längerer Versuchsdauer auch eine nahezu quantitative Abtrennung erreichen. Da aber nicht alle Stoffe eine längere Elektrodialyse ohne Zersetzung vertragen, haben wir uns zunächst um die Ausarbeitung quantitativer Methoden nicht bemüht. Die **Erfassungsgrenze** ist für die einzelnen Substanzen verschieden; sie richtet sich nicht nur nach der Wanderungsfähigkeit im elektrischen Felde, sondern weitgehend nach der Empfindlichkeit der verwendeten Identitätsreaktionen.

Zusammenfassung.

Es werden ein Verfahren und eine Apparatur beschrieben, mit deren Hilfe es möglich ist, Arzneistoffe, die in ionogener Form aufzutreten vermögen, von anderen Arzneistoffen und Begleitsubstanzen auf elektrodialytischem Wege zu trennen. Das Verfahren wurde an einer größeren Anzahl gebräuchlicher Arzneimittel erprobt.

IV. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE.

Vorschrift zur elektrodialytischen Gewinnung der Gesamtalkaloide aus Veratrum album.

Fein gepulverte Rhizoma Veratri albi werden mit der 5—6fachen Gewichtsmenge 5%iger Essigsäure (bei kleineren Ansätzen bis zu 200 g Droge ist die 10—12fache Gewichtsmenge Flüssigkeit zu nehmen) angerieben, etwa 48 Stunden stehen gelassen und ohne Filtration in den Mittelraum des Elektrodialysegefäßes gebracht. Kathoden- und Anodenraum werden mit destilliertem Wasser gefüllt und in ersteren ein kontinuierlicher Kohlendioxyd-Strom eingeleitet. Elektroden: Kupfer-Kathode und Platin-Blech-Anode. Alle drei Räume sind durch Cellophan-Membran voneinander getrennt und je mit einer Kühlung zu versehen. Die Elektroden werden direkt an ein 220-Volt-Gleichstromnetz angeschlossen. Gegebenenfalls ist die Spannung zur Erreichung der gewünschten Stromdichte zwischen 220 und 110 Volt umzuschalten. Um die zu gewinnenden Alkaloide nicht zu schädigen, muß ein Stromanstieg über 0,07 bis 0,08 Amp./cm^2 Kathodenfläche und ein Temperaturanstieg im Kathodenraum von über 50 bis 55° vermieden werden. Zu Beginn des Versuchs ist die Kathodenraumflüssigkeit bei zu raschem Ansteigen von Stromstärke und Temperatur häufiger zu wechseln. Um die allgemeine Erwärmung zu ver-

mindern, ist es ratsam, auch den Anodenraum in gewissen Abständen auszuwechseln. Die Elektrodialyse wird beendet, wenn in der Kathodenraumflüssigkeit mit Phosphormolybdänsäure kein Alkaloid mehr nachgewiesen werden kann.

Die vereinigten, ammonialkalisch gemachten Kathodenflüssigkeiten werden erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die dabei zuweilen entstehenden, schlecht trennbaren Emulsionen lassen sich durch Filtration leicht beseitigen. Die Chloroformauszüge werden durch Destillation eingeengt und mit verdünnter Säure ausgeschüttelt. Letztere wird mit Ammoniak auf pH 10 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert.

Darstellung von Isogermin und Germin.

a) 5 g amorphe Rohalkaloide aus Rhiz. Veratr. alb. wurden mit 25 ccm Äthanol und 4,5 ccm 2n-Natronlauge 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach Neutralisation mit etwa 23 ccm 5%iger Esisgsäure destillierte man $^2/_3$ im Vakuum ab. Nach dem Erkalten wurde die wässrige Lösung mit Natriumbikarbonat alkalisiert und mit etwa 40 ccm Chloroform extrahiert. Das Chloroform wurde verworfen. Darauf wurde Natronlauge zugegeben und mehrmals mit insgesamt etwa 250 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach Konzentration der chloroformischen Lösung auf etwa 20 ccm fielen Kristalle aus, die unscharf bei 220—250° schmolzen und TTC-positiv waren. Das rohe Kristallisat wurde mit etwa 20 ccm warmem Essigester gewaschen; aus dem Filtrat kristallisierten etwa 0,5 g Germin aus (Schmp. 222°, TTC-Rk. nach längerer Zeit positiv).

Der in Essigester ungelöste Rückstand wurde in etwa 5 ccm Äthanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 5 ccm Essigester mit Äther im Überschuß versetzt. Ausfallende Flocken wurden abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Beim Stehen fiel etwa 1 g Isogermin aus (Schmp. 250°; Maximum der UV-Absorptionskurve bei 275 mμ, $\log_{max}\ \varepsilon = 2{,}0$). Aus dem Chloroform wurde durch Einengen weitere Substanz gewonnen, die eine gleiche Aufarbeitung erfuhr und zu geringeren Mengen Isogermin und Germin führte.

b) 4 g Veratrum album-Gesamtalkaloide wurden mit 20 ccm Äthanol und 3,3 ccm 2n-Natronlauge 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit 17 ccm 5%iger Essigsäure wurden etwa $^2/_3$ im Vakuum abdestilliert. Es wurde erkalten gelassen und — ohne vorherige Reinigung durch Ausschütteln in bikarbonatalkalischem Milieu — mit 11 ccm 2n-Natronlauge alkalisiert (pH 12). Dann wurde mehrmals mit je 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die mit geglühtem Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge wurden auf 20 ccm konzentriert, wobei 0,4 g Substanz ausfielen. Beim Abnutschen derselben fielen aus dem Filtrat nochmals 0,5 g aus, die mit der ersten Charge vereinigt wurden und schwach TTC-positiv reagierten. Mehrmals aus heißem Chloroform umkristallisiert und 48 Stunden bei 125° getrocknet, wurden 0.58 g Germin gewonnen. (Schmp. 213—215°, auf **Kofler**-Block. Schmp.-Beginn 169—170°; die UV-Absorptionskurve zeigte kein Maximum; die TTC-Rk. war praktisch negativ; die Mischschmelzpunktbestimmung mit aus Germerin dargestelltem Germin zeigte keine Depression.)

Die bei der Germin-Darstellung erhaltenen Mutterlaugen wurden vereinigt. Nach Entfernung des Chloroforms wurde der Rückstand unter Erwärmen in 50 ccm Äthanol gelöst; beim Einengen schied sich rohes Isogermin aus, das aus Äthanol umkristallisiert wurde. Die Ausbeute betrug 0,37 g (Schmp. 250 bis 251° **(Kofler)**; Maximum der UV-Absorptionskurve bei 275 mμ ($\log_{max} \varepsilon = 2{,}1$); die Mischschmelzpunktsbestimmung mit aus Germerin dargestelltem Isogermin zeigte keine Depression).

Dehydrierung von Isogermin mit TTC.

200 mg Isogermin wurden mit 15 ccm 1%iger TTC-Lösung und 20 ccm n/1-Natronlauge 4 Tage im Dunkeln stehengelassen. Nach dem Ansäuren mit verdünnter Salzsäure filtrierte man das rote Formazan-Derivat ab und schüttelte zur Entfernung eines Teiles des überschüssigen TTC-Hydrochlorides mit Chloroform aus. Die wässrige Phase wurde mit Natronlauge alkalisiert, 4—5mal mit je etwa 15 ccm Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand färbte Eisen-III-chlorid intensiv schwarz. Man kochte mit viel Äther aus, wobei ein Rest der TTC-Base zurückblieb. Beim Konzentrieren der ätherischen Lösung auf einige ccm fiel in der Kälte das Dehydro-Isogermin in feinen Kristallen aus. Es wurde 4mal aus Äther umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt von anfänglich 155° auf 175° anstieg **(Kofler)**. Die Ausbeute an reinstem Produkt betrug etwa 25% der Theorie.

$C_{27}H_{41}O_8N \cdot H_2O$ (525,6) Ber.: 61,70 C 8,24 H 2,67 N
Gef.: 62,07 C 7,92 H 2,60 N

Darstellung des Isogermin-Osazons.

100 mg Isogermin wurden in 20 mg Essigsäure und 2 g Wasser gelöst. Man gab eine klarfiltrierte Lösung von 300 mg Phenylhydrazinhydrochlorid und 0,6 g krist. Natriumazetat in 2 g Wasser hinzu und kochte 4 Std. über kleiner Flamme. Die anfänglich klare Lösung trübte sich bald. Die ausgeschiedene Substanz wurde abfiltriert, mit stark verd. warmer Salzsäure und anschließend warmem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen schmolz sie im Lindström-Apparat bei etwa 290° unter Zersetzung.

$C_{39}H_{53}O_6N_5$ (687,86) Ber.: 10,18 N Gef.: 9,47 N

Die Ausbeute betrug 90% der Therorie.

Die Darstellung des Osazons gelingt auch mit Germin-Isogermin-Gemischen. Es fällt dabei aber ein bräunliches, unansehnliches Produkt an:

$C_{39}H_{53}O_6N_5$ (687,86) Ber.: 10,18 N Gef.: 9,30 N

Darstellung des Pseudogermins.

2 g Germin-Isogermin-Gemisch wurde mit etwa 40 ccm 20%iger äthanolischer Kalilauge 5 Std. am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Verdünnen mit der dreifachen Menge Wasser wurde wiederholt mit insgesamt etwa 250 ccm Chloroform extrahiert, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand in etwa 100 ccm Äther gelöst. Die gelbe ätherische Lösung wurde durch eine Aluminiumoxyd-Säule (Präparat nach Brockmann, Höhe etwa 6, ⌀ etwa 1,5 cm) filtriert. Das farblose Filtrat enthielt nur wenig schmierige, aromatisch riechende Produkte und wurde verworfen. Darauf wurde mit etwa 30 ccm Chloroform eluiert. Aus der Chloroformfraktion gewann man eine

gelbliche Substanz vom Schmp. 120—140°, die zum Teil ätherlöslich war. Durch anschließende Elution der Säule mit etwa 100 ccm Methanol wurde farbloses Pseudogermin vom Schmp. 170° gewonnen. Ausbeute: 300 mg.

$C_{27}H_{43}O_8$ (509,62) Ber.: 62,40 C 8,31 H 2,73 N
Gef.: 62,80 C 8,60 H 2,95 N

Pseudogermin ist, wie auch α-Cevin, nur schwer zur Kristallisation zu bringen. Gemäß der Vorschrift von Pelletier und Jacobs lösten wir es in wenig Methanol, gaben Äther hinzu und dunsteten diesen mehrfach bis auf ein kleines Volumen wieder ab; es entstand eine körnige Fällung. Die Ausbeute an auf diese Weise „umkristallisiertem" Produkt war gering. Bessere Ausbeuten erzielten wir durch Umkristallisation aus Äther-Petroläther-Mischungen; der Schmp. dieses Produktes lag aber bei 150°. Das UV-Spektrum zeigte eine geringe Verunreinigung mit Jervin an (Andeutung eines Maximums bei 245 mμ).

Vorschrift zur Durchführung von Arzneimittel-Analysen mit Hilfe der Elektrodialyse.

1) **Zur Kathode wandernde Substanzen.**

In einem 50-ccm-Becherglas, das als Anodenraum dient, wird die zu analysierende Arzneimittelzubereitung, z. B. 1-2 Tabletten oder 1 Zäpfchen, in 20 ccm 1%iger Weinsäurelösung unter gelinder Wärmeanwendung suspendiert. Man hängt einen mit 15 ccm 1%iger Weinsäurelösung gefüllten Cellophan-Dialysierschlauch so hinein, daß das Niveau der beiden Flüssigkeiten etwa gleich hoch ist. In den Dialysierschlauch (Kathodenraum) wird ein Kühlrohr eingeführt und die ganze Apparatur in ein Gefäß mit Eiswasser gestellt.

Elektroden: Pt-Anode: 10 cm^2
Cu-Kathode: 40 cm langer, spiralförmig um das Kühlrohr gelegter Kupferdraht.

Elektroden-Abstand: etwa 15 mm
Spannung: 50-100 Volt
Stromstärke: etwa 1 Ampere
Versuchsdauer: 30 Minuten.

Nach der Elektrodialyse wird die Kathodenraumflüssigkeit mit 10%iger Ammoniaklösung alkalisiert und dreimal mit je 25 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroform-Auszüge werden mit 15-20 ccm destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet; dann wird das Chloroform abdestilliert. Die Identifizierung des Wirkstoffes erfolgt nach dem üblichen Verfahren. Nicht ausschüttelbare Substanzen, z. B. Hexamethylentetramin, müssen in der Kathodenflüssigkeit direkt nachgewiesen werden.

2) **Zur Anode wandernde Substanzen.**

Die Analysensubstanz wird in 15 ccm 1%iger Weinsäurelösung im Kathodenraum suspendiert und unter gleichen Bedingungen wie unter 1) elektrodialysiert. Die Anodenflüssigkeit schüttelt man dreimal mit je 25 ccm Äther aus. Die vereinigten Ätherphasen werden mit 15-20 ccm Wasser gereinigt und über geglühtem Natriumsulfat getrocknet; sodann wird der Äther abdestilliert. Die Identifizierung des Wirkstoffes erfolgt in üblicher Weise.